INFORME DIÁRIO DE EVIDÊNCIAS | COVID-19 N°16

BUSCA REALIZADA ENTRE 24 E 26 DE ABRIL DE 2020

APRESENTAÇÃO:

Essa é uma produção do Departamento de Ciência e Tecnologia (Decit) da Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde (SCTIE) do Ministério da Saúde (Decit/SCTIE/MS), que tem como missão promover a ciência e tecnologia e o uso de evidências científicas para a tomada de decisão do SUS, tendo como principal atribuição o incentivo ao desenvolvimento de pesquisas em saúde no Brasil, de modo a direcionar os investimentos realizados em pesquisa pelo Governo Federal às necessidades de saúde pública.

OBJETIVO:

Informar sobre as principais evidências científicas descritas na literatura internacional sobre tratamento farmacológico para a COVID-19. Além de resumir cada estudo identificado, o informe apresenta também uma avaliação da qualidade metodológica e a quantidade de artigos publicados, de acordo com a sua classificação metodológica (revisões sistemáticas, ensaios clínicos randomizados, entre outros).

ACHADOS:

FORAM ENCONTRADOS 25 ARTIGOS E 47 PROTOCOLOS

A distribuição da frequência de publicações por classes de estudos é apresentada segundo a pirâmide de evidências:

DISTRIBUIÇÃO DA FREQUÊNCIA DE PUBLICAÇÕES POR CLASSES DE ESTUDOS

MINISTÉRIO DA SAÚDE - SECRETARIA DE CIÊNCIA, TECNOLOGIA, INOVAÇÃO E INSUMOS ESTRATÉGICOS EM SAÚDE
DEPARTAMENTO DE CIÊNCIA E TECNOLOGIA - COORDENAÇÃO DE EVIDÊNCIAS E INFORMAÇÕES ESTRATÉGICAS PARA GESTÃO EM SAÚDE
Esplanada dos Ministérios. Bloco G, Ed. Sede, Sobreloja | CEP: 70.058-900 - Brasília – DF | (61) 3315-8972
DISQUE SAÚDE 136

SUMÁRIO

CLOROQUINA

ENSAIO CLÍNICO RANDOMIZADO \ *BRASIL*

Os autores descrevem a avaliação da segurança e eficácia de duas posologias diferentes de cloroquina (CQ) no tratamento de 81 pacientes graves, hospitalizados com COVID-19. Nesse ensaio clínico randomizado, paralelo, e duplo cego, os pacientes foram alocados em dois grupos: 41 deles (50,6%) no grupo de alta dose (600 mg 2x/dia, durante 10 dias), e 40 (49,4%) no grupo de baixa dose (450 mg 2x/dia no 1º dia, seguido de 450 mg 1x/dia por mais 4 dias); era esperada uma redução da letalidade em pelo menos 50% no grupo de alta dose, quando comparado ao grupo de baixa dose, após 28 dias de acompanhamento dos pacientes. Todos os pacientes do estudo receberam ceftriaxona (1g 2x/dia, por 7 dias) e azitromicina (500 mg 1x/dia, por 5 dias) no dia 0. Oseltamivir (75 mg 2x/dia, por 5 dias) foi administrado quando havia suspeita de infecção por influenza. Os resultados preliminares (até o 13º dia de acompanhamento) indicam que a letalidade no grupo de alta dose foi de 39,0% (16 de 41), contra 15,0% no grupo de baixa dose (6 de 40). Em relação à segurança, o grupo de alta dose apresentou mais casos (7 de 37 [18,9%]) de pacientes com prolongamento do intervalo QTc (QTc > 500ms), quando comparados ao grupo de baixas doses de CQ (4 de 36 [11,1%]). Esses achados levaram a interrupção imediata do uso de altas doses em pacientes de todas as idades, e todos eles foram revertidos para o grupo de baixa dose. Segundo os autores, esses resultados preliminares sugerem que a dose mais alta de CQ não deve ser recomendada para pacientes gravemente enfermos com COVID-19 por causa de seus potenciais riscos à segurança, especialmente quando administrados concomitantemente com azitromicina e oseltamivir.[1]

QUALIDADE METODOLÓGICA

A avaliação usando a Ferramenta de Risco de Viés da Cochrane para estudos randomizados indica qualidade metodológica moderada. O estudo apresenta baixo risco de viés de seleção e de performance. Contudo, não foram descritas as medidas utilizadas para cegar os avaliadores dos desfechos (viés de detecção), e houve relato insuficiente das perdas e exclusões para permitir julgamento (viés de atrito). Trata-se de um estudo com resultados preliminares, dessa forma, a descrição dos dados de eficácia e segurança se limitou à análise da letalidade e eventos adversos até o 13º dia de acompanhamento dos pacientes (de um seguimento total de 28 dias) e de outros desfechos secundários, como necessidade de suporte de oxigênio ou de ventilação mecânica invasiva, etc. Nem todos os participantes tiveram diagnóstico confirmado por RT-PCR. Outras limitações apontadas pelos próprios autores incluem o pequeno tamanho amostral do estudo; seu delineamento em centro único; falta de grupo controle com placebo; e a ausência de critérios de exclusão com base nos valores inciais do intervalo QTc. Por fim, a maior média de idade no grupo de alta dose (idade média [DP], 54,7 [13,7] anos *vs.* 47,4 [13,3] anos) é considerada como um fator de confusão importante, podendo ter influência sobre os resultados preliminares apresentados.

MINISTÉRIO DA SAÚDE - SECRETARIA DE CIÊNCIA, TECNOLOGIA, INOVAÇÃO E INSUMOS ESTRATÉGICOS EM SAÚDE
DEPARTAMENTO DE CIÊNCIA E TECNOLOGIA - COORDENAÇÃO DE EVIDÊNCIAS E INFORMAÇÕES ESTRATÉGICAS PARA GESTÃO EM SAÚDE
Esplanada dos Ministérios. Bloco G. Ed. Sede, Sobreloja | CEP: 70.058-900 - Brasília – DF | (61) 3315-8972
DISQUE SAÚDE 136 MINISTÉRIO DA SAÚDE PÁTRIA AMADA BRASIL GOVERNO FEDERAL

CLOROQUINA

ESTUDO TRANSVERSAL \ *JAPÃO*

Foram analisados os eventos adversos (EA) relacionados a sintomas neuropsiquiátricos associados ao uso de cloroquina (ou hidroxicloroquina) e mefloquina, reportados ao Sistema de Notificação de Eventos Adversos do FDA (FAERS), entre o 4º trimestre de 2012 e o 4º trimestre de 2019. Dos 2.389.474 casos de EA reportados, 4.336 tiveram exposição a cloroquina, sendo que 520 (12%) casos desenvolveram EA neuropsiquiátricos seguidos do seu uso; e 67 tiveram exposição a mefloquina, com 28 (41,8%) casos de EA neuropsiquiátricos, não houve casos de exposição concomitante a cloroquina e a mefloquina. O cálculo do *odds ratio* ajustado (ORa) para idade e sexo, em relação a exposição a cloroquina, indica que houve associação estatística relacionada a amnésia (ORa: 1,30; IC95%: 1,02-1,66), delírio (ORa: 1,58; IC95%:1,06-2.34), alucinações (ORa: 2,12; IC95%: 1,54-2,92), depressão (ORa: 1,47; IC95%: 1,22-1,77) e perda de consciência (ORa: 1,31; IC95%: 1,03-1,66). Não houve associação estatisticamente significativa para outros eventos adversos, tais como suicídio, psicose, confusão e agitação. Quanto a mefloquina, todos os EA neuropsiquiátricos analisados, com exceção de sonolência, tiveram associação estatisticamente significativa. Os autores sugerem que as informações obtidas no estudo poderão ser importantes no momento atual em que a cloroquina tem sido considerada para o tratamento de pacientes com COVID-19.[2]

QUALIDADE METODOLÓGICA

De acordo com a ferramenta *JBI Critical Appraisal Checklist for Analytical Cross Sectional Studies*, foram atendidos 5/8 critérios. O estudo teve moderada qualidade metodológica. Os autores mencionaram algumas limitações do estudo, sendo as mais importantes foram: não terem avaliado o uso de medicações concomitantes ou a história médica dos pacientes, que podem ter contribuído para o desenvolvimento ou agravamento de alguns sintomas neuropsiquiátricos; e não considerar o tempo de uso e as doses de cloroquina e mefloquina utilizadas.

CLOROQUINA, HIDROXICLOROQUINA E AZITROMICINA

ESTUDO TRANSVERSAL \ *ITÁLIA*

O estudo analisou, por meio de farmacovigilância, os riscos de prolongamento do intervalo QT, Torsades de Pointes (TdP) e morte, associados a tratamentos com hidroxicloroquina (HCQ) e azitromicina (AZT). Foram analisados mais de 13,3 milhões de casos reportados ao FDA no Sistema de Eventos Adversos (FAER) no período de 1969 a 2019. As exposições analisadas foram HCQ/cloroquina (CQ), azitromicina (AZT), HCQ/CQ + AZT, amoxicilina (AMX), HCQ/CQ + AMX. A AMX foi utilizada como controle para comparação dos efeitos entre as medicações. Os eventos de interesse foram morte por Torsades de Pointes (TdP)/prolongamento do intervalo QT; acidentes/lesões e depressão foram os eventos controle. Os Percentual de relatórios reportados (PRRs) são interpretados como potencialmente significativos na farmacovigilância com base no nível mais baixo do IC 95% ≥ 2,0. Os resultados encontrados demonstraram que, quando a HCQ/CQ foi usada

MINISTÉRIO DA SAÚDE - SECRETARIA DE CIÊNCIA, TECNOLOGIA, INOVAÇÃO E INSUMOS ESTRATÉGICOS EM SAÚDE
DEPARTAMENTO DE CIÊNCIA E TECNOLOGIA - COORDENAÇÃO DE EVIDÊNCIAS E INFORMAÇÕES ESTRATÉGICAS PARA GESTÃO EM SAÚDE
Esplanada dos Ministérios. Bloco G. Ed. Sede, Sobreloja | CEP: 70.058-900 - Brasília – DF | (61) 3315-8972

sozinha, o PRR foi de 1,43 (IC95%: 1,29-2,59) para o desfecho TdP/prolongamento do intervalo QT; enquanto que para o uso de AZT sozinha, o PRR foi de 4,10 (IC95%: 3.80–4.42). Na combinação HCQ/CQ + AZT, o PRR foi de 3,77 (IC95%: 1.80–7.87). Para os controles com AMX, não foram encontrados resultados potencialmente significativos quando usada sozinha ou em combinação com HCQ/CQ. Os autores concluíram que, do ponto de vista dos eventos adversos específicos, o uso de HCQ/CQ parece ser relativamente seguro, porém, mais estudos são necessários para avaliar sua efetividade no tratamento da COVID-19. Já a AZT usada sozinha foi associada com TdP/prolongamento do intervalo QT, o que serve de alerta para sua prescrição.[3]

QUALIDADE METODOLÓGICA

De acordo com a ferramenta *JBI Critical Appraisal Checklist for Analytical Cross Sectional Studies*, foram atendidos 6/8 critérios. O estudo apresentou boa qualidade metodológica. As principais limitações são relativas a fonte de dados, já que os registros do sistema são auto reportados.

HIDROXICLOROQUINA

RELATO DE CASO \ *ALEMANHA*

Relato de caso de uma paciente de 77 anos com coração transplantado que contraiu COVID-19. O histórico médico da paciente incluía colite por citomegalovírus, septicemia, pneumonia, doença renal crônica, hipertensão e diabetes mellitus tipo 2. Após o diagnóstico de COVID-19 por meio de PCR em tempo real e tomografia computadorizada do pulmão que indicou pneumonia, foi iniciado tratamento com hidroxicloroquina 400mg duas vezes ao dia no primeiro dia, seguido de 200 mg duas vezes ao dia. Devido ao histórico de várias ouras complicações, foram introduzidos piperacilina/tazobactama, cotrimoxazol, ganciclovir e o imunossupressor tracrolimus. Após 7 dias, a paciente apresentou melhora respiratória, dispensando cânulas nasais. Após 9 dias de administração de hidroxicloroquina, sinais de vírus não foram mais detectados e no décimo segundo dia a paciente recebeu alta. Os autores discutem que o tempo de administração e as doses utilizadas de hidroxicloroquina ainda precisam ser padronizadas.[4]

QUALIDADE METODOLÓGICA

De acordo com a ferramenta *JBI Critical Appraisal Checklist for Case Reports*, 07/08 critérios foram atendidos, revelando estudo de boa qualidade metodológica. Dado a polêmica sobre o uso de hidroxicloroquina para acometidos por COVID-19, seria interessante que os autores discutissem os seus resultados à luz dos diversos estudos pré clínicos e clínicos com resultados contraditórios que estão sendo divulgados.

HIDROXICLOROQUINA

RELATO DE CASO \ *SUÍÇA*

Trata-se do primeiro relato de caso de uma grave crise hemolítica em um paciente com deficiência de G6PD (enzima glicose 6-fosfato desidrogenase), iniciada por infecção grave por SARS-CoV-2 e uso de hidroxicloroquina. Os autores alertam que a infecção grave de COVID-19 pode ser o gatilho inicial de crise hemolítica em pacientes com deficiência de G6PD. Descrevem ainda que, neste caso clínico, a administração de hidroxicloroquina pareceu piorar ou prolongar o estado hemolítico do paciente. Por fim, sugerem que, com a disseminação mundial da COVID-19, especialmente em regiões com alta prevalência de deficiência de G6PD, quedas rápidas na hemoglobina devem servir para alertar os médicos dessa possibilidade. Nesses casos, a hemólise deve ser criteriosamente avaliada, e caso confirmada biologicamente, deve-se analisar os esfregaços de sangue periférico em busca de anomalias condizentes com o diagnóstico de deficiência de G6PD.[5]

QUALIDADE METODOLÓGICA

De acordo com a ferramenta *JBI Critical Appraisal Checklist for Case Reports*, 04/08 critérios foram atendidos, indicando qualidade metodológica razoável. Houve ausência de descrição das características demográficas do paciente, do teste diagnóstico utilizado, do procedimento de tratamento do paciente, e de sua condição clínica após o uso da hidroxicloroquina. Uma vez que a hidroxicloroquina tenha sido utilizada por apenas 1 dia (dose única de 600 mg), sua relação com a piora do quadro de hemólise deve ser feita com cautela, já que infecções, por si só, são responsáveis por quadros hemolíticos importantes em pacientes com deficiência de G6PD.

TOCILIZUMABE E HIDROXICLOROQUINA

RELATO DE CASO \ *ITÁLIA*

Relato de caso de paciente de 61 anos com rins transplantados acometido por COVID-19 e tratado com hidroxicloroquina e tocilizumabe. O paciente deu entrada no hospital com febre e suspeita de infecção urinária, sendo administrado o antibiótico meropenem; o mesmo fazia uso de imunossupressor ciclosporina e metilprednisolona. No terceiro dia de internação, com suspeita de COVID-19, o antibiótico foi suspenso e, por meio de raio X, foi diagnosticado pneumonia. Após três testes via PCR em tempo real, o paciente foi diagnosticado com COVID-19 no dia 9 de internação. No mesmo dia, o paciente foi submetido à oxigenação via cânula, hidroxicloroquina 200 mg duas vezes ao dia e ciclosporina reduzido pela metade da dose. Após dois dias sem melhora, a ciclosporina foi suspensa e a dose de metilprednisolona foi elevada para 16 mg por dia. Administração (*off-label*) de tocilizumabe 324 mg foi feita por via subcutânea. Com baixa contagem de glóbulos brancos, possivelmente como efeito colateral, foi administrada imunoglobulina intravenosa (0,3 g/kg). No dia 14, análise de urina indicou a presença de bactérias multi-resistentes, motivando a reintrodução de meropenem. Após raio-x do pulmão, foi adicionada azitromicina por via oral durante 3 dias. Não foi diagnosticada febre após a administração de tocilizumabe e o paciente foi apresentando

melhora de todos os indicadores, como os valores de oxigenação e concentração de IL-6. No dia 22 de internação, o paciente recebeu alta. Apesar dos resultados positivos relatados, os autores discutem que não é possível generalizar o tratamento proposto por conta das contradições na literatura sobre a administração dos medicamentos.[6]

QUALIDADE METODOLÓGICA

De acordo com a ferramenta *JBI Critical Appraisal Checklist for Case Reports*, 07/08 critérios foram atendidos, revelando estudo de boa qualidade metodológica. Os autores realizaram uma análise crítica de seus resultados, confrontando com as informações que a literatura científica aborda, principalmente enfatizando o uso de hidroxicloroquina, cujos efeitos precisam ser mais explorados em estudos clínicos.

CLOROQUINA E HIDROXICLOROQUINA

REVISÃO NARRATIVA \ *CAMARÕES*

Até o momento, a qualidade das evidências disponíveis para a eficácia clínica da CQ/HCQ sozinhas ou em combinação com outros fármacos é baixa, devido ao pequeno tamanho da amostra, resultados clínicos mal definidos e falta de randomização dos estudos. Assim, os resultados dos estudos clínicos iniciais ainda não podem ser considerados conclusivos. Mesmo assim, a promoção indiscriminada de CQ/HCQ resultou na falta desses medicamentos em vários países, auto-medicação e até overdoses fatais. Na África Subsaariana, onde a CQ é o tratamento de primeira linha contra malária há mais de dez anos, há dois outros agravantes: 1. O Plasmodium falciparum, uma das espécies de protozoários causadores da malária, é resistente a CQ. Assim, o uso indiscriminado dessa terapia pode não só não prevenir ou tratar a COVID-19, mas também aumentar a pressão seletiva de resistência de P. falciparum ou selecionar populações resistentes de outras espécies de Plasmodium, ainda sem resistência comprovada; 2. A limitada vigilância em saúde que ocorre em todo continente africano, que, devido a essa fragilidade, esses países são alvos de medicamentos de baixa qualidade e/ou falsificados. Deste modo, faz-se necessário a implantação, em todo continente africano, de uma rede de vigilância em saúde que consiga monitorar a produção, a distribuição e a pós-comercialização de medicamentos, além de garantir a saúde da população.[7]

QUALIDADE METODOLÓGICA

Não existe ferramenta para se avaliar a qualidade metodológica de revisões narrativas. No entanto, trata-se de um artigo bem escrito e bem fundamentado que levanta dados importantes a respeito do uso de medicamentos (CQ e HCQ) e suas consequências em um continente com sérios problemas nos serviços de saúde.

NITAZOXANIDA

REVISÃO SISTEMÁTICA RÁPIDA \ *BRASIL*

Revisão sistemática rápida que procurou evidências sobre a eficácia de nitazoxanida, tipicamente utilizada para infecções parasitárias, e que vem mostrando ação antiviral de amplo espectro, em especial em coronavírus murino, bovino e entérico humano, sugerindo possibilidade de reposicionamento para SARS-CoV-2. De acordo com uma série de critérios, repositórios de estudos e especificações técnicas, foram selecionados 5 estudos registrados no *ClinicalTrials.gov*. Todos os estudos estão em andamento, de modo que não existem evidências clínicas sobre a eficácia de nitazoxanida no tratamento de COVID-19. Até o momento, existem apenas evidências indiretas, como a redução dos sintomas da influenza em casos leves e inibição da replicação viral *in vitro* de outros coronavírus. Adicionalmente, em estudo *in vitro*, o medicamento inibiu a replicação viral de MERS-CoV e, em estudos com animais, demonstrou redução da concentração plasmática de citocinas inflamatórias, como IL-6.[8]

QUALIDADE METODOLÓGICA

De acordo com a ferramenta AMSTAR-2, 10/13 critérios foram atendidos, indicando boa qualidade metodológica. Contudo, o artigo não apresenta possibilidades de conclusões acerca do tema, visto que os estudos selecionados ainda estão em andamento.

LOPINAVIR/RITONAVIR

ENSAIO CLÍNICO RANDOMIZADO \ *CHINA*

A eficácia e a segurança do uso combinado de lopinavir/ritonavir foram avaliadas em um estudo clínico randomizado. Um total de 199 pacientes com infecção por SARS-CoV-2 confirmada em laboratório foram submetidos à randomização por um programa de computador; 99 pacientes foram designados ao grupo teste (lopinavir 400 mg/ritonavir 100 mg duas vezes por dia durante 14 dias) e 100 pacientes ao grupo controle (atendimento padrão). Não houve diferença entre os grupos em relação ao tempo de melhora clínica (mediana, 16 dias *vs.* 16 dias; taxa de risco para melhora clínica = 1,31; IC 95%: 0,95 – 1,80; p = 0,09), mortalidade (estimativa de Hodges-Lehmann:-5,8; IC 95%:-17.3 a 5,7) e detecção de RNA viral (dia 5, 34.5% *vs.* 32.9%; dia 10, 50.0% *vs.* 48.6%; dia 14, 55.2% *vs.* 57.1%; dia 21, 58.6% *vs.* 58.6%; e dia 28, 60.3% *vs.* 58.6%). Efeitos adversos gastrointestinais foram mais comuns no grupo lopinavir/ritonavir, mas eventos adversos graves foram mais comuns no grupo de atendimento padrão.[9]

QUALIDADE METODOLÓGICA

De acordo com a ferramenta para avaliação de risco de viés em ECR da Cochrane, em geral, o estudo teve qualidade metodológica moderada. No artigo, os autores declaram usar um software para randomizar os pacientes nos dois grupos (baixo risco de viés). Também relatam e justificam a perda de alguns pacientes durante o estudo, e que esta perda não seria capaz de induzir viés ao trabalho (baixo risco de viés de atrito). No entanto, não houve cegamento dos avaliadores de desfecho e os autores comentam que este fato pode ter influenciado nos resultados do estudo (alto risco de viés). Um protocolo com os detalhes do desenho do estudo está depositado no site da revista científica (*The New England Journal of Medicine*), porém em chinês.

MINISTÉRIO DA SAÚDE - SECRETARIA DE CIÊNCIA, TECNOLOGIA, INOVAÇÃO E INSUMOS ESTRATÉGICOS EM SAÚDE
DEPARTAMENTO DE CIÊNCIA E TECNOLOGIA - COORDENAÇÃO DE EVIDÊNCIAS E INFORMAÇÕES ESTRATÉGICAS PARA GESTÃO EM SAÚDE
Esplanada dos Ministérios. Bloco G. Ed. Sede, Sobreloja | CEP: 70.058-900 - Brasília – DF | (61) 3315-8972

DIPIRIDAMOL

ESTUDO CLÍNICO RANDOMIZADO \ CHINA

Trata-se de um estudo no qual os autores buscaram avaliar o efeito do dipiridamol (DIP), fármaco que inibe a formação de trombos, sobre a COVID-19. Inicialmente, fizeram uma busca in sílico de possíveis medicamentos para COVID-19, na qual identificaram o DIP. Uma vez que o fármaco foi escolhido, fizeram uma validação *in vitro* utilizando células VERO-6 e observaram uma redução de mais de 50% da replicação viral do SARS-CoV-2 em comparação a cloroquina, que foi usada como controle. Em seguida, analisaram, retrospectivamente, uma coorte coletada aleatoriamente de 124 pacientes com COVID-19, que revelou que a diminuição da contagem de linfócitos, aumento das concentrações de D dímero, proteína C reativa e concentrações de IL-6 foram significativamente associadas à gravidade da COVID-19. Para avaliar o potencial terapêutico do DIP como terapia adjuvante para promover a eliminação do vírus e reduzir o risco de hipercoagulabilidade, um estudo clínico aberto envolvendo 31 pacientes foi realizado no Hospital Popular do Condado de Dawu, China. Nesse ensaio, 14 pacientes receberam a DIP como terapia adjuvante e 17 pacientes que não receberam nenhum medicamento serviram como controle. Como resultado, a suplementação com dipiridamol foi associada a concentrações significativamente reduzidas de D dímero, aumento da recuperação de linfócitos e plaquetas na circulação e resultados clínicos significativamente melhorados em comparação com os pacientes controle.[10]

QUALIDADE METODOLÓGICA

De acordo com a ferramenta para avaliação de risco de viés em ECR da Cochrane, em geral, o estudo teve qualidade metodológica moderada a ruim, com risco incerto de viés. Os autores não mencionam como foi feita a randomização dos pacientes, tampouco se o estudo foi cego para os participantes ou profissionais. Não é possível mensurar se todos os desfechos foram avaliados.

ANTICOAGULANTES

COORTE RETROSPECTIVA \ FRANÇA

Observando a incidência de tromboembolismo venoso em pacientes acometidos por COVID-19, o estudo verificou o efeito do uso profilático e terapêutico de anticoagulante (heparina). De maneira retrospectiva, dois grupos foram comparados, 8 indivíduos no grupo com anticoagulante profilático e 18 indivíduos no grupo de anticoagulação terapêutica. A dose de anticoagulantes administrada inicialmente ficou a critério do médico e seu diagnóstico de risco de trombose. O grupo terapêutico foi tratado com heparina de baixo peso molecular ou heparina não fracionada, com níveis de atividade anti-Xa entre 0.3-0.7 U/mL. Todos os indivíduos mostravam sintomas graves e se encontravam utilizando ventilação mecânica. Foi encontrada 69% de incidência de tromboembolismo, com proporção desse evento significativamente maior no grupo profilático (100% *vs.* 56%). A proporção dos eventos de tromboembolismo venoso encontrada no estudo foi maior do que em outros trabalhos. Os autores atribuem maior eficiência à estratégia de monitoramento implementada, incluindo triagens

sistematizadas e utilizando equipamento de ultrassom duplex completo. Por último, os autores sustentam o monitoramento constante de indícios de tromboembolismo em pacientes acometidos por COVID-19 e a pronta administração terapêutica de anticoagulante.[11]

QUALIDADE METODOLÓGICA

De acordo com a ferramenta *JBI Critical Appraisal Checklist for Cohort Studies*, 6/11 critérios foram atendidos, evidenciando qualidade metodológica moderada. Fatores de fragilidade do estudo são ausência de identificação de fatores de confusão, e como lidar com esses fatores, além do tamanho reduzido de amostra. Além disso, as doses consideradas profilática ou terapêutica não foram suficientemente descritas.

DIVERSAS TECNOLOGIAS

COORTE RETROSPECTIVA \ *CHINA*

O objetivo do estudo foi investigar as reações adversas a medicamentos (RAMs) usando o sistema de farmacovigilância hospitalar chinês para monitorar ativamente a segurança de medicamentos de pacientes com COVID-19. Um total de 217 pacientes tiveram seus prontuários incluídos e investigados para “itens de gatilho” que sinalizassem uma possível RAM. Se essa possibilidade fosse identificada, a causalidade, o momento da ocorrência, os medicamentos suspeitos, e os desfechos clínicos das RAMs eram registrados. Um total de 94 RAMs foi identificado em 82 pacientes. A taxa de incidência de RAMs foi de 37,8%, sendo que 119 (54,8%) pacientes usaram umifenovir (arbidol), 179 (82,5%) pacientes usaram lopinavir/ritonavir e 37 (17,1%) pacientes usaram cloroquina. Não houve diferença significativa na proporção de gênero e doenças de base subjacentes entre os grupos que tiveram RAM e os que não tiveram. A análise univariada mostrou que os seguintes fatores foram associados a RAMs: tempo de permanência no hospital, uso combinado de agentes antivirais, número de medicamentos utilizados no hospital e histórico de alergias a medicamentos. Na análise multivariada, os fatores de risco para a ocorrência de RAM foram: o tempo de permanência (OR = 2,02; IC 95%: 1,03 – 3,96), número de medicamentos utilizados no hospital (OR = 3,12; IC 95%: 1,60 – 6,27) e doenças de base subjacentes (OR = 2,07; IC 95%: 1,02 – 4,23). Os distúrbios gastrointestinais (23,0%) foram as RAMs mais frequentes, seguidos pelos distúrbios hepáticos (13,8%), distúrbios da pele e anexos (4,15%) e hiperlipidemia (1,38%). Três casos de hiperlipidemia foram causados por lopinavir/ritonavir. A maioria das reações foi associada ao lopinavir/ritonavir e umifenovir com 63,8% e 18,1%, respectivamente. Cloroquina e antibacterianos foram semelhantes em causar RAMs com incidência de 5,31% e 4,25%, respectivamente.[12]

QUALIDADE METODOLÓGICA

De acordo com a ferramenta *JBI Critical Appraisal Checklist for Cohort Studies*, 10 de 11 critérios foram atendidos e 1 não se aplicava, o que indica boa qualidade metodológica. Os métodos para identificação de RAM estavam de acordo com os padrões internacionais. O estudo é muito relevante dada a quantidade de medicamentos administrados a pacientes com COVID-19.

MINISTÉRIO DA SAÚDE - SECRETARIA DE CIÊNCIA, TECNOLOGIA, INOVAÇÃO E INSUMOS ESTRATÉGICOS EM SAÚDE
DEPARTAMENTO DE CIÊNCIA E TECNOLOGIA - COORDENAÇÃO DE EVIDÊNCIAS E INFORMAÇÕES ESTRATÉGICAS PARA GESTÃO EM SAÚDE
Esplanada dos Ministérios. Bloco G. Ed. Sede. Sobreloja | CEP: 70.058-900 - Brasília – DF | (61) 3315-8972

HIDROCORTISONA

RELATO DE CASO \ FRANÇA

Um homem de 69 anos, com histórico de hipertensão, foi diagnosticado com COVID-19. Apesar do histórico, a infecção por SARS-CoV-2 seria a mais provável causa da miocardite, segundo os autores. O paciente foi tratado com hidrocortisona por 9 dias com o objetivo de reduzir a inflamação – particularmente do miocárdio. Após três semanas, o paciente recebeu alta da UTI. Os autores sugerem que os médicos precisam prestar atenção a possibilidade de miocardite nos casos de COVID-19.[13]

QUALIDADE METODOLÓGICA

De acordo com a ferramenta *JBI Critical Appraisal Checklist for Case Reports*, 3/8 critérios foram atendidos, indicando baixa qualidade metodológica. Os seguintes itens não foram descritos ou de forma superficialmente: as características demográficas; histórico do paciente e condições clínicas atuais; intervenções ou procedimentos de tratamento; e eventos adversos.

INIBIDORES DA ENZIMA DE CONVERSÃO DA ANGIOTENSINA (IECAS) E BLOQUEADORES DOS RECEPTORES DA ANGIOTENSINA (BRA)

SÉRIE DE CASOS \ CHINA

Neste artigo, os autores avaliaram uma série de casos de pacientes hospitalizados no Hospital Central de Wuhan, China, no intuito de investigar se pacientes hipertensos que estão tomando inibidores da enzima de conversão da angiotensina (IECAs) ou bloqueadores dos receptores da angiotensina (BRA) têm maior gravidade ou risco de mortalidade durante a hospitalização por COVID-19. De 1178 pacientes hospitalizados, 362 eram hipertensos (30,7%), e 115 deles (31,8%) estavam tomando IECA ou BRA. A mortalidade hospitalar por COVID-19 nos pacientes com hipertensão foi de 21,3%. A porcentagem de pacientes com hipertensão em uso de IECA ou BRA não diferiu daqueles com infecções graves e não graves (32,9% *vs.* 30,7%; P = 0,645) nem diferiu entre os não sobreviventes e sobreviventes (27,3% *vs.* 33,0%; P = 0,34). Os autores sugerem que IECA ou BRA não estão associados à gravidade ou mortalidade de COVID-19 em pacientes hipertensos.[14]

QUALIDADE METODOLÓGICA

De acordo com a ferramenta *JBI Critical Appraisal Checklist for Case Series*, 08/10 critérios foram atendidos, indicando boa qualidade metodológica. Contudo, não houve critérios claros para inclusão de pacientes nessa série de casos, nem informações demográficas do local/clínica onde os pacientes foram tratados. Segundo os próprios autores, o pequeno número de pacientes hipertensos em uso de IECA/BRA e hospitalizados com COVID 19, incluídos nesse estudo, não permite que uma generalização dos resultados possa ser feita para todos os pacientes com hipertensão, e é possível ainda que os IECA/BRA possam afetar a chance de hospitalização. Tal possibilidade não foi explorada e merece mais investigação. Por fim, não é descrito, no artigo, se o tratamento crônico com IECA/BRA foi mantido durante toda a hospitalização dos pacientes.

MINISTÉRIO DA SAÚDE - SECRETARIA DE CIÊNCIA, TECNOLOGIA, INOVAÇÃO E INSUMOS ESTRATÉGICOS EM SAÚDE
DEPARTAMENTO DE CIÊNCIA E TECNOLOGIA - COORDENAÇÃO DE EVIDÊNCIAS E INFORMAÇÕES ESTRATÉGICAS PARA GESTÃO EM SAÚDE
Esplanada dos Ministérios. Bloco G. Ed. Sede, Sobreloja | CEP: 70.058-900 - Brasília – DF | (61) 3315-8972
DISQUE SAÚDE 136
MINISTÉRIO DA SAÚDE
PÁTRIA AMADA BRASIL GOVERNO FEDERAL

OXIGENAÇÃO POR MEMBRANA EXTRACORPÓREA E LOPINAVIR/RITONAVIR

RELATO DE CASO \ *JAPÃO*

O estudo relata o caso de uso de técnica de oxigenação por membrana extracorpórea (ECMO) durante tratamento de um homem de 45 anos acometido por COVID-19. O paciente fazia uso de medicamentos para diabetes mellitus, hipertensão e asma e deu entrada na unidade de cuidados críticos apresentando pneumonia. O paciente, em estado grave, foi imediatamente entubado e colocado sob respiração mecânica. Após apresentar agravos na oxigenação, foi introduzido à ECMO 30 horas depois de sua entrada no hospital, e, 4 dias depois, foi diagnosticado com SARS-CoV-2 por meio de teste PCR em tempo real. Neste momento, o paciente foi posicionado de bruços. Lopinavir 400mg/ritonavir 100mg começaram a ser administrados duas vezes ao dia. Os médicos indicaram que, mesmo com contraindicações e efeitos colaterais observados, escolheram esse tratamento em virtude da situação grave do paciente. Após observarem melhoras na complacência pulmonar, a ECMO foi retirada no dia 11, assim como ventilação mecânica e oxigenação nos dias 14 e 18, respectivamente. A estadia do paciente na unidade de tratamento intensivo durou 15 dias e testes de PCR em tempo real não indicaram sinais de SARS-CoV-2 nos dias 13 e 15 de internação. O paciente deixou o hospital dia 24. O autores sustentam que não possuem dados científicos para discutir a efetividade do tratamento implementado, contudo relatam que os cuidados dispensados em sua unidade de cuidado intensivo podem ser replicados em outros hospitais.[15]

QUALIDADE METODOLÓGICA

De acordo com a ferramenta *JBI Critical Appraisal Checklist for Case Reports*, 06/08 critérios foram atendidos, revelando estudo de boa qualidade metodológica. Uma fragilidade do estudo é a falta de discussão dos prós e contras do tratamento implementado, especialmente em se tratando dos medicamentos, cujos efeitos são razoavelmente discutidos na literatura especializada.

ECULIZUMABE

SÉRIE DE CASOS \ *ITÁLIA*

Trata-se do relato de quatro casos de pacientes com diagnóstico confirmado de infecção por SARS-CoV-2 e pneumonia grave ou síndrome respiratória aguda grave (SRAG) que foram tratados com até 4 infusões de eculizumabe como agente *off-label*. Os pacientes também foram tratados com terapia anticoagulante com enoxaparina, terapia antiviral com Lopinavir/ritonavir, hidroxicloroquina, ceftriaxona, vitamina C, além de ventilação não invasiva. Todos os pacientes se recuperaram com sucesso após o tratamento com eculizumabe, além de ter sido observada redução dos marcadores inflamatórios e da concentração da proteína C reativa, além disso, a duração média da doença foi de 12,8 dias, indicando que o eculizumabe tem o potencial de ser um importante coadjuvante no tratamento de casos graves de COVID-19.[16]

MINISTÉRIO DA SAÚDE - SECRETARIA DE CIÊNCIA, TECNOLOGIA, INOVAÇÃO E INSUMOS ESTRATÉGICOS EM SAÚDE
DEPARTAMENTO DE CIÊNCIA E TECNOLOGIA - COORDENAÇÃO DE EVIDÊNCIAS E INFORMAÇÕES ESTRATÉGICAS PARA GESTÃO EM SAÚDE
Esplanada dos Ministérios. Bloco G. Ed. Sede, Sobreloja | CEP: 70.058-900 - Brasília – DF | (61) 3315-8972
DISQUE SAÚDE 136
PÁTRIA AMADA BRASIL

QUALIDADE METODOLÓGICA

De acordo com a ferramenta *JBI Critical Appraisal Checklist for Case Reports*, 05/08 critérios foram atendidos. Os autores não mencionaram as características demográficas dos pacientes, não discutiram efeitos adversos ou possíveis interações medicamentosas. Trata-se de dados preliminares do uso de eculizumabe enquanto aguardam o resultado de ensaio clínico em andamento.

DIVERSAS TECNOLOGIAS

ARTIGO DE OPINIÃO \ *FRANÇA E ESTADOS UNIDOS DAS AMÉRICAS*

Neste artigo, os autores trazem uma lista com várias opções de tratamento contra a COVID-19 para pacientes com doença renal crônica (DRC). Os fármacos foram apresentados por classe de medicamentos, e para cada um, foi especificada a potencialidade de dano renal, e a necessidade ou não de ajuste de dose nessa população de pacientes com DRC. Fármacos como o remdesivir, tocilizumab, favipiravir, lopinavir/ritonavir, cloroquina e hidroxicloroquina, exemplos citados no artigo, já se encontram sob investigação clínica. Segundo os autores, a justificativa para fornecer essas informações aos nefrologistas é que provavelmente, para pacientes com DRC, o uso *off-label* desses medicamentos acontecerá, apesar da ausência de dados. Dessa forma, alertam que os médicos devem estar cientes dos possíveis ajustes de posologia e eventos adversos renais desses medicamentos neste grupo de pacientes.[17]

QUALIDADE METODOLÓGICA

De acordo com a ferramenta *JBI Critical Appraisal Checklist for Text and Opinion Papers*, 04/06 critérios foram atendidos, indicando qualidade metodológica razoável. Não houve menção de um processo analítico das poucas referências citadas no artigo, que suportem a posição declarada pelos autores. Ademais, a informação sobre a necessidade de ajuste de dose trazida pelos autores foi apresentada de forma incompleta e superficial.

QUELANTES DE FERRO

REVISÃO NARRATIVA \ *CHINA*

Trata-se de uma revisão narrativa da literatura na qual os autores discorrem sobre o papel do ferro para ativação de enzimas necessárias para replicação viral, o que também ocorre na família dos coronavírus. Além disso, os vírus tem a capacidade de modular o metabolismo do ferro no hospedeiro e alguns relatos reportam um mau prognóstico nas condições de sobrecarga de ferro em pacientes com infecção viral. Baseado em estudos que investigaram o papel do ferro sobre o HIV, os autores sugerem duas possíveis frentes para o tratamento da COVID-19: uso de medicamentos quelantes de ferro como a deferoxamina, deferiprona e deferasirox; ou via redução ou esgotamento do ferro celular através da regulação de genes envolvidos com o metabolismo do ferro, com a utilização de medicamentos agonistas da hepcidina, um regulador chave da entrada do ferro para a circulação em mamíferos.[18]

QUALIDADE METODOLÓGICA

Não há ferramentas disponíveis para avaliação de revisões narrativas. Em leitura crítica, os autores baseiam-se em resultados de testes feitos exclusivamente com o vírus da imunodeficiência humana, HIV, sendo que ainda não há evidências científicas sobre o uso de quelantes de ferro sobre atividade viral do SARS-CoV-2. Os autores mencionam outros micronutrientes como zinco, magnésio ou cálcio como papel preponderante na atividade viral do SARS-CoV-2, porém terapias baseadas na modulação seja da concentração ou absorção desses micronutrientes ainda precisam ser melhor desenvolvidas.

DIVERSAS TECNOLOGIAS

REVISÃO NARRATIVA \ *ITÁLIA*

Foi realizada uma revisão sobre o uso de antirreumáticos no tratamento da COVID-19, com as principais conclusões sobre cada terapia, conforme descrito a seguir. Glicocorticoides: baseado nas evidências atuais, eles não são recomendados para tratamento da pneumonia viral por COVID-19 fora de ensaios clínicos. Anti-inflamatórios não esteroidais: resultados de pesquisas com pacientes da COVID-19 devem ser aguardados antes de indicar o uso dos medicamentos desta classe terapêutica, assim, o uso regular de AINEs como tratamento sintomático não deve ser recomendado. Cloroquina e hidroxicloroquina: tem sido utilizada por curto período de tempo (5-20 dias) de acordo com consenso de especialistas, as doses e o regime ideal ainda não estão estabelecidos para tratamento da COVID-19. Leflunomida: apesar de ter efeito antiviral contra vários agentes, existem poucos dados sobre dosagem, duração do tratamento e células-alvo da atividade antiviral, seu uso no tratamento da COVID-19 é duvidoso. Micofenolato de mofetil: é um forte agente imunossupressor, mas seus efeitos antivirais continuam inconclusivos. Metotrexato: seu uso como medicamento antiviral e como possível terapêutica contra a COVID-19 pode não ser adequado, pois já foi documentada sua capacidade de reativação de vários outros vírus. Colchicina: sua eficácia e segurança tem sido avaliada em estudos de fase II promovidos pela Sociedade Italiana de Reumatologia e pela Sociedade de Infectologia e Doenças Tropicais da Itália. TNF alfa: seu potencial uso na COVID-19 seria nos estágios iniciais da doença, por reduzir os níveis de TNF. Tolicizumabe: é um anticorpo monoclonal humanizado, direcionado contra receptores de IL-6, ensaios clínicos randomizados controlados tem avaliado seu uso na China e na Itália. Imunoglobulinas intra- venosas (IgIV): apesar da revisão sistemática sobre tratamento da SARS ter mostrado resultados inconclusivos, a IgIV tem sido sugerida como uma possível terapêutica no tratamento da COVID-19. Inibidores de Janus kinase (JAK): seu uso deve ser cuidadosamente avaliado, uma vez que pode reativar várias doenças infecciosas. Fator estimulador de colônias de granulócitos-monócitos (GM-FEC): o uso de inibidores de receptores GM-FEC podem representar uma abordagem experimental adicional interessante no tratamento da COVID-19.[19]

QUALIDADE METODOLÓGICA

Não existem ferramentas para avaliação da qualidade de revisões narrativas. Os principais pontos fortes do artigo foram a descrição do mecanismo de ação e aplicabilidade dos antirreumáticos no tratamento da COVID-19, além de informar o status dos ensaios clínicos que estão avaliando esses medicamentos.

DIVERSAS TECNOLOGIAS

REVISÃO NARRATIVA \ ÍNDIA

Foi realizada uma revisão narrativa sobre os principais aspectos da morbimortalidade em pacientes da COVID-19, os principais agentes terapêuticos, além de medidas profiláticas e uso de produtos naturais da tradicional medicina indiana. Dentre as medicações antivirais *off-label* os autores descrevem a hidroxicloroquina, camostat, nafamostat, lopinavir/ritonavir, nelfinavir, ribavirina, sofosbuvir, oseltamivir, zanamivir e promazine. Referem também o uso de plasma convalescente como antiviral. Outros antivirais em investigação são o remdesivir e emodin. Contra infecções secundárias é descrita a azitromicina. Para gerar resposta antiviral, são descritos os interferons alfa e beta. Para reduzir resposta imune, os corticosteroides foram descritos, e ainda com estas mesmas propriedades, porém com uso *off-label*, são descritos o tolicizumabe, anakinra, ruxolitinibe, upadacitinibe, baricitinibe e Imunoglobulinas IV. Ao final da revisão, os autores concluem que existe uma variedade de possíveis opções terapêuticas, sendo que a maioria ainda não foi submetida a testes pré-clínicos e clínicos intensivos. Apesar disso, eles ressaltam que estas terapias tem mérito, seja pela forma de ação, seja pelo conhecido mecanismo de interação vírus-hospedeiro, assim, devem ser cuidadosamente empregadas no tratamento da COVID-19, considerando o contexto certo, e o tempo e duração da aplicação.[20]

QUALIDADE METODOLÓGICA

Não existem ferramentas para avaliação da qualidade de revisões narrativas. As principais limitações do estudo estão relacionadas a ausência de menção de efeitos indesejados das terapias descritas

INIBIDORES DA ENZIMA DE CONVERSÃO DA ANGIOTENSINA (IECAS) E BLOQUEADORES DOS RECEPTORES DA ANGIOTENSINA (BRA)

REVISÃO NARRATIVA \ ESTADOS UNIDOS DAS AMÉRICAS

O objetivo da revisão foi avaliar o impacto de Inibidores da enzima de conversão da angiotensina (IECAs) e bloqueadores dos receptores da angiotensina (BRA) na expressão do receptor ACE2, pelo qual o vírus SARS-CoV-2 entra nas células. A revisão incluiu estudos em animais e em humanos. Para os propósitos do presente informe, somente os estudos em humanos serão descritos. Evidências de alterações na proteína ACE2 em humanos são derivadas de estudos que avaliaram a concentração de proteína ACE2 ou atividade enzimática na urina ou no soro/plasma. Dos 11 estudos incluídos, 7 não mostraram efeito do uso de BRA/IECA sobre as concentrações de proteína ACE2 em nenhuma condição/grupo de pacientes. Um estudo documentou um pequeno aumento na ECA2 sérica atribuível ao uso de IECA entre pacientes com diabetes do tipo 1, mas não encontrou efeito do uso de BRA. Outro estudo encontrou uma diminuição proporcional ligeiramente maior na ECA2 urinária em pacientes com diabetes tipo 2 em uso de IECA/BRA, mas não distinguiu entre os efeitos do uso de IECA ou BRA. Em um estudo, os pesquisadores observaram que os indivíduos que usavam olmesartana

(BRA) tinham concentração de ECA2 aumentada, mas vários outros BRAs e IECAs não tiveram efeito. Em um estudo, o uso de IECA não teve efeito no controle, em pacientes com doença renal crônica no estágio 3-5 ou em diálise; o BRA teve apenas um pequeno efeito em pacientes em diálise. Além desses dados quantitativos, outro estudo utilizou análise imuno-histoquímica para avaliar a expressão da proteína ACE2 nos rins e não encontrou efeito dependente do IECA. Juntos, esses 12 estudos em humanos implicam na falta de associação entre a expressão da proteína ACE2 e o uso de BRAs ou IECA e apoiam a ideia de que é improvável que os IECA/BRA aumentem a ECA2 ou sejam prejudiciais no contexto da COVID-19.[21]

QUALIDADE METODOLÓGICA

Não existem ferramentas para avaliação da qualidade metodológica de revisões narrativas. Cabe destacar que os autores identificaram as fontes de informação pesquisadas (Pubmed e Google acadêmico) e os termos usados na pesquisa. Ademais, os autores somente incluíram estudos com expressão/atividade quantitativa/normalizada da proteína ACE2 e com tecidos relevantes para a infecção por SARS-CoV-2.

VACINA

DOCUMENTO INSTITUCIONAL \ *DIVERSOS PAÍSES*

Em levantamento da Organização Mundial da Saúde, com atualização do dia 23 de abril, relata-se que há 6 candidatos a vacinas contra SARS-CoV-2 em fase clínica de avaliação. Os candidatos a vacina do tipo “Adenovirus type 5 vector” (desenvolvida pelo CanSino Biological Inc. junto com o Instituto de Biotecnologia de Pequim) e do tipo “ChAdOx1” (desenvolvida pela Universidade de Oxford) estão em fase 1 e 2 de pesquisa clínica. Já os candidatos dos tipos: “DNA plasmid vaccine Electroporation device” (Inovio Pharmaceuticals); Inativada (Instituto de Produtos Biológicos de Pequim/Instituto de Produtos Biológicos de Wuhan); Inativada com o adjuvante de vacinas Alum (Sinovac); e “LNP-encapsulated mRNA” (Moderna/NIAID) estão na fase 1 de desenvolvimento clínico. Outros 77 candidatos a vacina estão na fase pré-clínica.[22]

QUALIDADE METODOLÓGICA

Por se tratar de documento institucional, não cabe avaliação da qualidade metodológica. É um levantamento do cenário de desenvolvimento de vacinas para COVID-19, atualizado periodicamente.

DIVERSAS TECNOLOGIAS

REVISÃO NARRATIVA \ *ÍNDIA E COREIA DO SUL*

Os autores trazem neste artigo a epidemiologia, características clínicas, diagnóstico e tratamento da COVID-19. A partir da seção de tratamento, os autores descrevem um amplo panorama de estudos a partir de moléculas com potencial terapêutico contra as doenças MERS, SARS e COVID-19. Descreve a Cloroquina e a Hidroxicloroquina como uma opção para tratamento da COVID-19, bem como o uso destes em estudo clínico realizado em dez hospitais na China. O remdesivir, ao ser usado em estudo clínico, demonstrou a diminuição da gravidade dos sintomas, em paciente tratado nos EUA. Foi descrito também a diminuição da progressão dos sintomas quando pacientes na Coreia do Sul fizeram uso do Lopinavir/ritonavir, bem como a ausência de titulação de vírus após o tratamento com esses medicamentos. São descritas quatro moléculas promissoras: remdesivir, inibidor de protease vinil sulfona, peptídeo baseado em ECA 2 e 3CLpro-1. A hidroxicloroquina é menos tóxica que a cloroquina e, em estudo randomizado, foi proposto que a azitromicina em associação com a hidroxicloroquina seria uma promissora terapia contra a COVID-19. Uma outra potencial estratégia para tratamento da COVID-19 seriam os bloqueadores do receptor celular ECA 2. Os autores trazem também estudos, em condução, para a produção de vacina: a partir de antígenos da proteína *Spike* do SARS-CoV-2. Além disso, a partir de imunobioinformática identificaram treze epítopos nas células B que possuem antigenicidade contra a proteína *Spike* da SARS-CoV-2. Esses poderiam ser usados para a produção de vacinas. Os autores trazem estudos sobre o desenvolvimento de vacinas com tecnologia de RNA mensageiro e enfatiza que isso poderia acelerar a descoberta de uma vacina efetiva.[23]

QUALIDADE METODOLÓGICA

Não existem ferramentas para avaliação metodológica de revisões narrativas. Os autores não aprofundam sobre os achados dos estudos citados nessa revisão, objetivando mostrar as possíveis terapêuticas para infecções por SARS-CoV-2 de forma exploratória. A grande parte dos resultados que trazem são provenientes de estudos *in vitro* e *in vivo*, embora estes sejam extremamente importantes, esses estudos possuem baixo nível de evidência e seus resultados devem ser testados a partir de estudos clínicos robustos, a fim de mensurar os riscos e benefícios do uso de uma molécula em potencial como terapia medicamentosa.

DIVERSAS TECNOLOGIAS

REVISÃO NARRATIVA \ *ITÁLIA*

Nessa revisão, os autores avaliam o reposicionamento de alguns medicamentos com potencial para tratar a COVID-19. 1) Lopinavir/ritonavir: em um ensaio clínico randomizado com 199 pacientes com COVID-19 não houve diferenças entre os grupos (teste e controle) em relação ao tempo de melhora clínica, mortalidade e detecção de RNA viral. No entanto, efeitos adversos gastrointestinais foram mais comuns no grupo lopinavir/ritonavir (Cao *et al.* 2020). 2) Remdesivir: têm apresentado resultados promissores no controle da COVID-19 como relatado em um estudo de caso (Holshue *et al.* 2020) e um estudo *in vitro* (Wang *et al.* 2020). 3) Favipiravir: um ensaio clínico com 200 pacientes

com COVID-19 mostrou que os pacientes que receberam a medicação levaram apenas quatro dias para testar negativo, enquanto o grupo controle levou 11 dias. Além disso, os sintomas de pneumonia reduziram significativamente no grupo teste (Watanabe, 2020). Em um ensaio clínico randomizado de pacientes com COVID-19, o tratamento com dois medicamentos (favipiravir e arbidol) foi avaliado. A recuperação clínica com sete dias de tratamento foi vista em 71% dos pacientes do grupo favipiravir, enquanto a recuperação no grupo arbidol foi de 55%. Na avaliação com pacientes hipertensos e/ou diabéticos, o tempo para redução da febre e alívio da tosse foi significativamente menor no grupo favipiravir (Chen *et al.* 2020). 4) Tocilizumabe: foi avaliado em 20 pacientes com COVID-19 grave e foi associado à redução da necessidade de oxigênio, resolução de lesões pulmonares, normalização da contagem de linfócitos, redução da concentração de proteína C reativa e alta hospitalar com tempo médio de internação de 13,5 dias (Xu *et al.* 2020).[24]

QUALIDADE METODOLÓGICA

Não existe ferramenta para avaliação da qualidade metodológica de revisões narrativas. Os autores não demonstram como os artigos foram selecionados, no entanto, percebe-se que uma ampla pesquisa foi realizada e as referências utilizadas foram bem detalhadas. Ainda assim, é possível que os autores tenham escolhido referências para embasar opiniões próprias.

ATIVADOR DO PLASMINOGÊNIO TECIDUAL (TPA)

REVISÃO NARRATIVA \ *REINO UNIDO*

A COVID-19 é frequentemente associada com o desenvolvimento de problemas respiratórios, como a Síndrome de Angústia Respiratória do Adulto (SARA). A SARA está relacionada com a inflamação do espaço alveolar do pulmão, aumentando a presença de citocinas pró-inflamatórias. Esta condição pode induzir a formação de trombos sanguíneos. Estudos relatam esta situação em pacientes acometidos por COVID-19, com possível desenvolvimento de Tromboembolismo venoso e revelando a necessidade de verificar tratamentos e o reposicionamento de drogas fibrinolíticas para pacientes com COVID-19. O estudo indica que, embora a administração de heparina previna a formação de novos coágulos, ela não é capaz de remover coágulos preexistentes. Com base em uma série de estudos pré-clínicos, clínicos, e relatos de caso, os autores indicam que o Ativador do Plasminogênio Tecidual (tPA), uma protease sérica, é eficaz para diluição de trombos e sua administração via nebulização poderia ser direcionada para o combate à SARA de acometidos por COVID-19.[25]

QUALIDADE METODOLÓGICA

Não exitem ferramentas para avaliação metodológica de revisões narrativas. Uma análise crítica permite observar que o estudo faz uma revisão ampla sobre o assunto e reúne diversas evidências sobre a eficácia do tratamento. Trata-se de um estudo de boa qualidade metodológica. Uma fragilidade é a ausência de explicações sobre bases pesquisadas e critérios de inclusão.

MINISTÉRIO DA SAÚDE - SECRETARIA DE CIÊNCIA, TECNOLOGIA, INOVAÇÃO E INSUMOS ESTRATÉGICOS EM SAÚDE
DEPARTAMENTO DE CIÊNCIA E TECNOLOGIA - COORDENAÇÃO DE EVIDÊNCIAS E INFORMAÇÕES ESTRATÉGICAS PARA GESTÃO EM SAÚDE
Esplanada dos Ministérios. Bloco G. Ed. Sede, Sobreloja | CEP: 70.058-900 - Brasília – DF | (61) 3315-8972

REFERÊNCIAS

1. Borba MGS, Val FFA, Sampaio VS, *et al.* **Effect of High *vs* Low Doses of Chloroquine Diphosphate as Adjunctive Therapy for Patients Hospitalized With Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2) Infection A Randomized Clinical Trial**. JAMA Network Open. 2020;3(4.23):e208857. doi:10.1001/jamanetworkopen.2020.8857
2. Sato K, Mano T, Iwata A, Toda T. **Neuropsychiatric adverse events of chloroquine: a real-world pharmacovigilance study using the FDA Adverse Event Reporting System (FAERS) database**. BioScience Trends, Advance Publication. DOI: 10.5582/bst.2020.03082Brief.
3. Sarayani A, Cicali B, Henriksen C, Brown J. **Safety signals for QT prolongation or Torsades de Pointes associated with azithromycin with or without chloroquine or hydroxychloroquine**. Research in Social and Administrative Pharmacy. 15 de abril de 2020.
4. Mathies D, Rauschning D, Wagner U, Mueller F, Maibaum M, Binnemann C, *et al.* **A Case of SARS-CoV-2-pneumonia with successful antiviral therapy in a 77-year-old male with heart transplant**. Am J Transplant [Internet]. 2020; Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32319218
5. Beauverd Y, Adam Y, Assouline B, Samii K. **COVID-19 infection and treatment with hydroxychloroquine cause severe haemolysis crisis in a patient with glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency**. DOI: 10.1111/EJH.13432
6. Fontana F, Alfano G, Mori G, Amurri A, Tei L, Ballestri M, *et al.* **COVID-19 pneumonia in a kidney transplant recipient successfully treated with Tocilizumab and Hydroxychloroquine**. Am J Transplant [Internet]. 2020; Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32324331
7. Abena PM, Decloedt EH, Bottieau E, Suleman F, Adejumo P, Sam-Agudu NA. **Chloroquine and Hydroxychloroquine for the Prevention or Treatment of Novel Coronavirus Disease (COVID-19) in Africa: Caution for Inappropriate Off-Label Use in Healthcare Settings**. Am. J. Trop. Med. Hyg., 00(0), 2020, pp. 1–5. doi:10.4269/ajtmh.20-0290
8. Matuoka JY, Oliveira HA de, Medeiros FC, Marra LP, Parreira PCS, Bagattini ÂM, *et al.* **Nitazoxanida para tratamento de COVID-19: Revisão Sistemática Rápida [Internet]**. 2020. Available from: https://oxfordbrazilebm.com/index.php/2020/04/22/nitazoxanida-para-tratamento-de-covid-19/
9. Cao B, Wang Y, Wen D, Liu W, Wang J, Fan L, *et al.* **A Trial of Lopinavir–Ritonavir in Adults Hospitalized with Severe COVID-19**. N Engl J Med. DOI: 10.1056/NEJMoa2001282
10. Liu X, Li Z, Liu S, Sun J, Chen Z, Jiang M, *et al.* **Potential therapeutic effects of dipyridamole in the severely ill patients with COVID-19**. Acta Pharm Sin B. 2020 Apr 20. doi: 10.1016/j.apsb.2020.04.008. [Epub ahead of print]
11. Llitjos JF, Leclerc M, Chochois C, Monsallier JM, Ramakers M, Auvray M, *et al.* **High incidence of venous thromboembolic events in anticoagulated severe COVID-19 patients**. J Thromb Haemost [Internet]. 2020; Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32320517
12. Sun J, Deng X, Chen X, Huang J, Huang S, Li Y, *et al.* **Incidence of Adverse Drug Reactions in COVID-19 patients in China: an active monitoring study by Hospital Pharmacovigilance System**. Clin Pharmacol Ther. 2020 Apr 23;. doi: 10.1002/cpt.1866. [Epub ahead of print]
13. Doyen D, Moceri P, Ducreux D, Dellamonica J. **Myocarditis in a patient with COVID-19: a cause of raised troponin and ECG changes**. Clinical Picture. DOI:https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30912-0

14. Li J, Wang X, Chen J, Zhang H, Deng A. **Association of Renin-Angiotensin System Inhibitors With Severity or Risk of Death in Patients With Hypertension Hospitalized for Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Infection in Wuhan, China**. JAMA Cardiol. doi:10.1001/jamacardio.2020.1624
15. Nakamura K, Hikone M, Shimizu H, Kuwahara Y, Tanabe M, Kobayashi M, *et al.* **A sporadic COVID-19 pneumonia treated with extracorporeal membrane oxygenation in Tokyo, Japan: A case report**. J Infect Chemother [Internet]. 2020; Available from: https://doi.org/10.1016/j.jiac.2020.03.018
16. Diurno F, Numis FG, Porta G, Cirillo F, Maddaluno S, Ragozzino A, *et al.* **Eculizumab treatment in patients with COVID-19: preliminary results from real life ASL Napoli 2 Nord experience**. Eur Rev Med Pharmacol Sci. 2020 Apr;24(7):4040-4047. doi: 10.26355/eurrev_202004_20875.
17. Izzedine H, Jhaveri KD, Perazella MA. **COVID-19 therapeutic options for patients with kidney disease**. Kidney International (2020). https://doi.org/10.1016/j.kint.2020.03.015
18. Liu W, Zhang S, Nekhai S, Liu S. **Depriving Iron Supply to the Virus Represents a Promising Adjuvant Therapeutic Against Viral Survival**. Curr Clin Microbiol Rep. 2020 Apr 20:1-7. doi: 10.1007/s40588-020-00140-w.
19. Perricone C, Triggianese P, Bartoloni E, Cafaro G, Bonifacio AF, Bursi R, *et al.* **The anti-viral facet of anti-rheumatic drugs: Lessons from COVID-19**. Journal of Autoimmunity. https://doi.org/10.1016/j.jaut.2020.102468.
20. Shetty R, Ghosh A, Honavar SG, Khamar P, Sethu S. **Therapeutic opportunities to manage COVID-19/SARS-CoV-2 infection: Present and future**. Indian J Ophthalmol 2020;68:693-702.
21. Sriram K, Insel PA. **Risks of ACE inhibitor and ARB usage in COVID-19: evaluating the evidence**. Clin Pharmacol Ther. 2020 Apr 22;. doi: 10.1002/cpt.1863. [Epub ahead of print] Review.
22. WHO. **DRAFT landscape of COVID-19 candidate vaccines – 23 April 2020**. 2020. Acesso em: 24/04/2020. Disponível em: https://www.who.int/blueprint/priority-diseases/key-action/draft-landscape-COVID-19-candidate-vaccines-23-April-2020.pdf
23. Chakraborty C, Sharma AR, Sharma G, Bhattacharya M, Lee SS. **SARS-CoV-2 causing pneumonia-associated respiratory disorder (COVID-19): diagnostic and proposed therapeutic options**. Eur Rev Med Pharmacol Sci. 2020 Apr;24(7):4016-4026. doi: 10.26355/eurrev_202004_20871.
24. Scavone C, Brusco S, Bertini M, Sportiello L, *et al.* **Current pharmacological treatments for COVID-19: what's next? Br**. J. Pharmacol. 2020 Apr. Doi: https://doi.org/10.1111/bph.15072
25. Whyte CS, Morrow GB, Mitchel JL, Chowdary P, Mutch NJ. **Fibrinolytic abnormalities in acute respiratory distress syndrome (ARDS) and versatility of thromobolytic drugs to treat COVID-19**. J Thromb Haemost. 2020; Available from DOI: 10.1111/jth.14872
26. Brasil. **Ministério da Saúde**. Conselho Nacional de Saúde. Comissão Nacional de Ética em Pesquisa. **Boletim Ética em Pesquisa – Edição Especial Coronavírus (Covid-19)**. CONEP/CNS/MS. 2020, 1:página 1-página 21.

ESTRATÉGIA DE BUSCA:

CITAÇÃO

BRASIL. Departamento de Ciência e Tecnologia. Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde. Ministério da Saúde. **Informe Diário de Evidências – COVID-19 (27 de abril de 2020)**. 2020.

ORGANIZADORES

Equipe técnica: Cecilia Menezes Farinasso; Douglas de Almeida Rocha; Felipe Nunes Bonifácio; Gabriel Antônio Rezende de Paula; Glícia Pinheiro Bezerra; Junia Carolina Rebelo Dos Santos Silva; Leonardo Ferreira Machado; Livia Carla Vinhal Frutuoso.

Coordenadora de Evidências e Informações Estratégicas em Gestão em Saúde: Daniela Fortunato Rego.

Diretora de Ciência e Tecnologia: Camile Giaretta Sachetti.

Apêndice 1: Protocolos de ensaios clínicos registrados em 24/04/2020 na base *ClinicalTrials.gov*.

Nº	Nº DE REGISTRO/PAÍS	CLASSE TERAPÊUTICA	INTERVENÇÃO (GRUPOS)	CONTROLE	STATUS	DATA DE REGISTRO	FINANCIAMENTO
1	NCT04359095/ Colômbia	Antimalárico; Antiviral; Antibiótico sistêmico simples	Hidroxicloroquina; Hidroxicloroquina + Lopinavir/Ritonavir; Hidroxicloroquina + Azitromicina	Tratamento padrão	Ainda não recrutando	24/04/2020	Universidad Nacional de Colombia; Pontificia Universidad Javeriana; ClV≠nica Universitaria Colombia; Hospital Universitario San Ignacio; Hospital Universitario Nacional de Colombia; ClV≠nica Reina SofV≠a; FundaciV≥n Cardio Infantil; Hospital Universitario
2	NCT04359615/ Irã	Antiviral; Antimalárico	Favipiravir + Hidroxicloroquina	Hidroxicloroquina	Ainda não recrutando	24/04/2020	Shahid Beheshti University of Medical Sciences
3	NCT04359316/ Irã	Antimalárico; Antibiótico sistêmico simples	Hidroxicloroquina + Azitromicina	Hidroxicloroquina	Ainda não recrutando	24/04/2020	Shahid Beheshti University of Medical Sciences
4	NCT04361318/ Egito	Antimalárico; Antiparasitário	Hidroxicloroquina+ Nitazoxanida	Tratamento padrão	Ainda não recrutando	24/04/2020	Tanta University
5	NCT04359953/ França	Antimalárico; Antibiótico sistêmico simples; Anti-hipertensivo	Hidroxicloroquina; Azitromicina; Telmisartana	Tratamento padrão	Ainda não recrutando	24/04/2020	University Hospital, Strasbourg, France
6	NCT04362332/ Holanda	Antimalárico	Cloroquina; Hidroxicloroquina	Tratamento padrão	Recrutando	24/04/2020	UMC Utrecht; ZonMw: The Netherlands Organisation for Health Research and Development

Apêndice 1: Protocolos de ensaios clínicos registrados em 24/04/2020 na base *ClinicalTrials.gov*.

Nº	Nº DE REGISTRO/PAÍS	CLASSE TERAPÊUTICA	INTERVENÇÃO (GRUPOS)	CONTROLE	STATUS	DATA DE REGISTRO	FINANCIAMENTO
7	NCT04359537/ Paquistão	Antimalárico	Hidroxicloroquina como profilaxia pré exposição	Placebo	Ainda não recrutando	24/04/2020	Shaheed Zulfiqar Ali Bhutto Medical University
8	NCT04360759/ África do Sul	Antimalárico	Cloroquina; Hidroxicloroquina para pacientes com co-infecção de HIV e COVID-19	Tratamento padrão	Ainda não recrutando	24/04/2020	University of Cape Town
9	NCT04361461/ Brasil	Antimalárico; Antibiótico sistêmico simples	Hidroxicloroquina + Azitromicina	Hidroxicloroquina	Ainda não recrutando	24/04/2020	Apsen Farmaceutica S.A.; Hospital Sv£o Paulo
10	NCT04360356/ Egito	Antiparasitário	Ivermectina + nitazoxanida	Tratamento padrão	Ainda não recrutando	24/04/2020	Tanta University
11	NCT04359680/ EUA	Antiparasitário	Nitazoxanida como profilaxia pré e pós exposição	Placebo	Ainda não recrutando	24/04/2020	Romark Laboratories L.C.
12	NCT04362176/ EUA	Imunoterapia	Plasma convalescente	Placebo	Ainda não recrutando	24/04/2020	Vanderbilt University Medical Center; Dolly Parton
13	NCT04358783/ México	Imunoterapia	Plasma convalescente	Tratamento padrão	Ainda não recrutando	24/04/2020	Hospital Universitario Dr. Jose E. Gonzalez
14	NCT04359810/ EUA	Imunoterapia	Plasma convalescente	Plasma comum	Ainda não recrutando	24/04/2020	Max R. O'Donnell; New York Blood Center; Columbia University
15	NCT04361253/ EUA	Imunoterapia	Plasma convalescente	Plasma comum	Ainda não recrutando	24/04/2020	Brigham and Women's Hospital
16	NCT04361422/ Egito	Produtos Anti-Acne	Isotretinoína	Tratamento padrão	Ainda não recrutando	24/04/2020	Tanta University
17	NCT04362124/ Colômbia	Imunoterapia	Vacina BCG	Placebo	Ainda não recrutando	24/04/2020	Universidad de Antioquia
18	NCT04362137/ País não declarado	Antineoplásico	Ruxolitinib	Placebo	Ainda não recrutando	24/04/2020	Novartis Pharmaceuticals; Incyte Corporation; Novartis

Apêndice 1: Protocolos de ensaios clínicos registrados em 24/04/2020 na base *ClinicalTrials.gov*.

Nº	Nº DE REGISTRO/PAÍS	CLASSE TERAPÊUTICA	INTERVENÇÃO (GRUPOS)	CONTROLE	STATUS	DATA DE REGISTRO	FINANCIAMENTO
19	NCT04361942/ Espanha	Terapia celular	Células estromais mesenquimais alogênicas	Placebo	Ainda não recrutando	24/04/2020	Red de Terapia Celular; Citospin; University of Valladolid; Castilla-Lev≥n Health Service; Hospital del R√≠o Hortega; Instituto de Salud Carlos III
20	NCT04361643/ Espanha	Imunossupressor	Lenalidomide	Placebo	Ainda não recrutando	24/04/2020	Hospital Universitario Getafe
21	NCT04361214/ EUA	Antinflamatórios antireumáticos	Leflunomida	Sem comparador	Ainda não recrutando	24/04/2020	University of Chicago
22	NCT04359277/ EUA	Anticoagulantes	Anticoagulantes em alta dose	Anticoagulantes em baixa dose	Recrutando	24/04/2020	NYU Langone Health
23	NCT04362085/ Canadá	Anticoagulantes	Anticoagulação terapêutica	Tratamento padrão	Ainda não recrutando	24/04/2020	St. Michael's Hospital, Toronto; University of Vermont Medical Center
24	NCT04362189/ EUA	Terapia celular; Antimalárico; Antibióticos sistêmicos simples	Células-tronco mesenquimais derivadas de tecido adiposo alogênicas + Hidroxicloroquina + Azitromicina	Hidroxicloroquina + Azitromicina + Placebo	Ainda não recrutando	24/04/2020	Hope Biosciences; Advanced Diagnostics Healthcare; Hope Biosciences Stem Cell Research Foundation
25	NCT04359511/ França	Glicocorticóide sistêmico	Prednisona	Tratamento padrão	Ainda não recrutando	24/04/2020	University Hospital, Tours
26	NCT04360551/ EUA	Anti-hipertensivo	Telmisartana	Placebo	Ainda não recrutando	24/04/2020	University of Hawaii

MINISTÉRIO DA SAÚDE - SECRETARIA DE CIÊNCIA, TECNOLOGIA, INOVAÇÃO E INSUMOS ESTRATÉGICOS EM SAÚDE
DEPARTAMENTO DE CIÊNCIA E TECNOLOGIA - COORDENAÇÃO DE EVIDÊNCIAS E INFORMAÇÕES ESTRATÉGICAS PARA GESTÃO EM SAÚDE
Esplanada dos Ministérios. Bloco G. Ed. Sede, Sobreloja | CEP: 70.058-900 - Brasília – DF | (61) 3315-8972
DISQUE SAÚDE 136

Apêndice 1: Protocolos de ensaios clínicos registrados em 24/04/2020 na base *ClinicalTrials.gov*.

Nº	Nº DE REGISTRO/PAÍS	CLASSE TERAPÊUTICA	INTERVENÇÃO (GRUPOS)	CONTROLE	STATUS	DATA DE REGISTRO	FINANCIAMENTO
27	NCT04358549/ EUA	Antiviral	Favipiravir	Tratamento padrão	Recrutando	24/04/2020	Fujifilm Pharmaceuticals U.S.A., Inc.
28	NCT04358809/ India	Produto biológico	Suspensão de Mycobacterium morta por calor (autoclave)	Placebo	Ainda não recrutando	24/04/2020	Cadila Pharnmaceuticals; Council of Scientific and Industrial Research, India
29	NCT04360980/ Irã	Antigotoso	Colchicina	Tratamento padrão	Recrutando	24/04/2020	Shahid Beheshti University of Medical Sciences
30	NCT04358406	Produto biológico	Gelsolina plasmática humana recombinante (Rhu-pGSN)	Placebo	Ainda não recrutando	24/04/2020	BioAegis Therapeutics Inc.
31	NCT04360876/ EUA	Corticosteróide	Dexametasona	Placebo	Ainda não recrutando	24/04/2020	University of Colorado, Denver
32	NCT04360122/ Egito	Anti-helmíntico; Imunoestimulante;	Levamisole; Isoprinosine	Levamisole + Isoprinosine	Ainda não recrutando	24/04/2020	Ain Shams University
33	NCT04360824/ EUA	Antitrombótico	Enoxaparina 40mg	Enoxaparina até 80 mg	Ainda não recrutando	24/04/2020	University of Iowa
34	NCT04359654/ Reino Unido	Medicamento para fibrose cística	Dornase Alfa em solução para inalação [Pulmozyme]	Tratamento padrão	Ainda não recrutando	24/04/2020	University College, London
35	NCT04362111/ EUA	Produto biológico	Anakinra	Placebo	Ainda não recrutando	24/04/2020	University of Alabama at Birmingham
36	NCT04361032/ Tunisia	Produto biológico; Medicamento para anemia	Tocilizumab	Deferoxamine	Ainda não recrutando	24/04/2020	Abderrahmane Mami Hospital; Eshmoun Clinical Research Centre; Datametrix

MINISTÉRIO DA SAÚDE - SECRETARIA DE CIÊNCIA, TECNOLOGIA, INOVAÇÃO E INSUMOS ESTRATÉGICOS EM SAÚDE
DEPARTAMENTO DE CIÊNCIA E TECNOLOGIA - COORDENAÇÃO DE EVIDÊNCIAS E INFORMAÇÕES ESTRATÉGICAS PARA GESTÃO EM SAÚDE
Esplanada dos Ministérios. Bloco G. Ed. Sede, Sobreloja | CEP: 70.058-900 - Brasília – DF | (61) 3315-8972

Apêndice 1: Protocolos de ensaios clínicos registrados em 24/04/2020 na base *ClinicalTrials.gov*.

Nº	Nº DE REGISTRO/PAÍS	CLASSE TERAPÊUTICA	INTERVENÇÃO (GRUPOS)	CONTROLE	STATUS	DATA DE REGISTRO	FINANCIAMENTO
37	NCT04359862/ Espanha	Anestésicos gerais voláteis e gasosos; Anestésicos gerais injetáveis	Sevoflurane	Propofol	Recrutando	24/04/2020	Fundaciv≥n para la Investigaciv≥n del Hospital Clv≠nico de Valencia
38	NCT04361474/ França	Glicocorticóide tópico	Budesonida nasal	Placebo	Ainda não recrutando	24/04/2020	Fondation Ophtalmologique Adolphe de Rothschild; Hospital Lariboisiv®re
39	NCT04358614/ Itália	Antineoplásico	Baricitinib	Tratamento padrão	Completo	24/04/2020	Fabrizio Cantini; Hospital of Prato
40	NCT04360096/ EUA	Tratamento para hipertensão pulmonar	Aviptadil (VIP)	Placebo	Ainda não recrutando	24/04/2020	NeuroRx, Inc.
41	NCT04361552/ EUA	Produto biológico	Tocilizumab	Tratamento padrão	Recrutando	24/04/2020	Emory University; National Cancer Institute (NCI)
42	NCT04359303/ Espanha	Dispositivo médico	Terapia com ozônio endovenosa	Tratamento padrão	Ainda não recrutando	24/04/2020	Javier Hidalgo Tallón; Sociedad Española de Ozonoterapia
43	NCT04361526/ Espanha	Dispositivo médico	Adsorção de citocinas	Tratamento padrão	Recrutando	24/04/2020	Manuel Castellv†; Hospital Clinic of Barcelona
44	NCT04362059/ Reino Unido	Dispositivo médico	Sistema de administração de medicamentos AeroFact-COVID	Tratamento padrão	Ainda não recrutando	24/04/2020	University Hospital Southampton NHS Foundation Trust; Bill and Melinda Gates Foundation; University College, London

Apêndice 1: Protocolos de ensaios clínicos registrados em 24/04/2020 na base *ClinicalTrials.gov*.

Nº	Nº DE REGISTRO/PAÍS	CLASSE TERAPÊUTICA	INTERVENÇÃO (GRUPOS)	CONTROLE	STATUS	DATA DE REGISTRO	FINANCIAMENTO
45	NCT04359901/ EUA	Produto biológico	Sarilumabe	Tratamento padrão	Recrutando	24/04/2020	Westyn Branch-Elliman; VA Boston Healthcare System
46	NCT04359329/ EUA	Terapia hormonal	Estradiol	Sem comparador	Recrutando	24/04/2020	Sharon Nachman; Stony Brook University
47	NCT04359290/ Alemanha	Antineoplásico	Ruxolitinib	Sem comparador	Ainda não recrutando	24/04/2020	Philipps University Marburg Medical Center

MINISTÉRIO DA SAÚDE - SECRETARIA DE CIÊNCIA, TECNOLOGIA, INOVAÇÃO E INSUMOS ESTRATÉGICOS EM SAÚDE
DEPARTAMENTO DE CIÊNCIA E TECNOLOGIA - COORDENAÇÃO DE EVIDÊNCIAS E INFORMAÇÕES ESTRATÉGICAS PARA GESTÃO EM SAÚDE
Esplanada dos Ministérios. Bloco G, Ed. Sede, Sobreloja | CEP: 70.058-900 - Brasília – DF | (61) 3315-8972

Apêndice 2: Ensaios clínicos sobre COVID-19 aprovados pela Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (CONEp) e informados em 22/04/2020.

Nº	DATA	TÍTULO	INSTITUIÇÃO
1	22/03/2020	Avaliação da segurança e eficácia clínica da hidroxicloroquina associada à azitromicina em pacientes com pneumonia causada por infecção pelo vírus SARS-CoV-2. Aliança COVID-19 Brasil II: pacientes graves	Sociedade Benef. Israelita Bras. – Hospital Albert Einstein
2	23/03/2020	Estudo de fase IIB para avaliar eficácia e segurança do difosfato de cloroquina no tratamento de pacientes hospitalizados com síndrome respiratória grave no âmbito do novo Coronavírus (SARS-Cov-2): um ensaio clínico, duplo-cego, randomizado	Diretoria de Ensino e Pesquisa – DENPE
3	25/03/2020	Estudo aberto, controlado, de uso de hidroxicloroquina e azitromicina para prevenção de complicações em pacientes com infecção pelo novo coronavírus (COVID-19): um estudo randomizado e controlado	Associação Beneficente Síria
4	26/03/2020	Um estudo internacional randomizado de tratamentos adicionais para a COVID-19 em pacientes hospitalizados recebendo o padrão local de tratamento. Estudo *Solidarity*	Instituto Nacional De Infectologia Evandro Chagas – INI /FIOCRUZ
5	01/04/2020	Avaliação de protocolo de tratamento COVID-19 com associação de cloroquina/ hidroxicloroquina e azitromicina para pacientes com pneumonia	Hospital São José de Doenças Infecciosas – HSJ / Secretaria de Saúde Fortaleza
6	01/04/2020	Desenvolvimento de vacina para SARS-CoV-2 utilizando VLPs	Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo
7	03/04/2020	Aliança COVID-19 Brasil III: Casos Graves – Corticoide	Associação Beneficente Síria
8	03/04/2020	Estudo clínico fase I com células mesenquimais para o tratamento de COVID-19	Sociedade Benef. Israelita Bras. – Hospital Albert Einstein
9	03/04/2020	Protocolo de utilização de hidroxicloroquina associado a azitromicina para pacientes com infecção confirmada por SARS-CoV-2 e doença pulmonar (COVID-19)	Hospital Brigadeiro UGA V-SP
10	04/04/2020	Ensaio clínico randomizado para o tratamento de casos moderados a graves da doença causada pelo novo Coronavírus-2019 (COVID-19) com cloroquina e colchicina	Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da USP – HCFMRP

Apêndice 2: Ensaios clínicos sobre COVID-19 aprovados pela Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (CONEp) e informados em 22/04/2020.

Nº	DATA	TÍTULO	INSTITUIÇÃO
11	04/04/2020	Ensaio clínico pragmático controlado randomizado multicêntrico da eficácia de dez dias de cloroquina no tratamento da pneumonia causada por SARS-CoV-2	CEPETI – Centro de Estudos e de Pesquisa em Terapia Intensiva
12	04/04/2020	Plasma convalescente como alternativa terapêutica para o tratamento de SARS-CoV-2	Sociedade Benef. Israelita Bras. – Hospital Albert Einstein
13	04/04/2020	Ensaio clínico utilizando N-acetilcisteína para o tratamento de síndrome respiratória aguda grave em pacientes com COVID-19	Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo
14	04/04/2020	Suspensão dos bloqueadores do receptor de angiotensina e inbidores da enzima conversora da angiotensina e desfechos adversos em pacientes hospitalizados com infecção por coronavírus (SARS-CoV-2) – *Brace Corona Trial*	Instituto D'or de Pesquisa e Ensino
15	04/04/2020	Estudo clínico randomizado, pragmático, aberto, avaliando Hidroxicloroquina para prevenção de hospitalização e complicações respiratórias em pacientes ambulatoriais com diagnóstico confirmado ou presuntivo de infecção pelo (COVID-19) – Coalizão COVID-19 Brasil V – pacientes não hospitalizados	Hospital Alemão Oswaldo Cruz
16	05/04/2020	Ensaio clínico randomizado, duplo-cego e controlado por placebo para avaliar eficácia e segurança da hidroxicloroquina e azitromicina *versus* placebo na negativação da carga viral de participantes com síndrome gripal causada pelo SARS-CoV-2 e que não apresentam indicação de hospitalização	Hospital Santa Paula (Sp)
17	08/04/2020	Efetividadede um protocolo de testagem baseado em RT-PCR e sorologia para SARS-CoV-2 sobre a preservação da força de trabalho em saúde, durante a pandemia COVID-19 no Brasil: ensaio clínico randomizado, de grupos paralelos	Empresa Brasileira de Servicos Hospitalares – EBSERH
18	08/04/2020	Estudo prospectivo, não randomizado, intervencional, consecutivo, da combinação de hidroxicloroquina e azitromicina em pacientes sintomáticos graves com a doença COVID-19	Hospital Guilherme Alvaro – Santos – SP

Apêndice 2: Ensaios clínicos sobre COVID-19 aprovados pela Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (CONEp) e informados em 22/04/2020.

Nº	DATA	TÍTULO	INSTITUIÇÃO
19	08/04/2020	Estudo clínico de conceito, aberto, monocêntrico, não randomizado, para avaliação da eficácia e segurança da administração oral de hidroxicloroquina em associação à azitromicina, no tratamento da doença respiratória aguda (COVID-19) causada pelo vírus SARS-CoV-2	Prevent Senior Private Operadora de Saude LTDA
20	08/04/2020	Estudo de fase IIb para avaliar eficácia e segurança do difosfato de cloroquina no tratamento de pacientes com comorbidades, sem síndrome respiratória grave, no âmbito do novo coronavírus (SARS-CoV-2): um ensaio clínico, duplo-cego, randomizado, controlado com placebo	Diretoria de Ensino e Pesquisa – DENPE
21	11/04/2020	Uso de plasma de doador convalescente para tratar pacientes com infecção grave pelo SARS-CoV-2 (COVID-19)	Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da USP – HCFMRP
22	14/04/2020	Efeitos da terapia com nitazoxanida em pacientes com pneumonia grave induzida por SARS-CoV-2	Universidade Federal do Rio De Janeiro – UFRJ
23	14/04/2020	Ensaio clínico de prova de conceito, multicêntrico, paralelo, randomizado e duplo-cego para avaliação da segurança e eficácia da nitazoxanida 600 mg em relação ao placebo no tratamento de participantes da pesquisa com COVID-19 hospitalizados em estado não crítico	Hospital Vera Cruz S. A.
24	14/04/2020	Novo esquema terapêutico para falência respiratória aguda associada a pneumonia em indivíduos infectados pelo SARS-CoV-2	Universidade Federal do Rio de Janeiro – UFRJ
25	17/04/2020	Uso de plasma convalescente submetido à inativação de patógenos para o tratamento de pacientes com COVID-19 grave	Instituto Estadual de Hematologia Arthur Siqueira Cavalcanti- HEMORIO
26	17/04/2020	Plasma convalescente como alternativa de tratamento de casos graves de SARS-CoV-2	UNIDADE DE HEMOTERAPIA E HEMATOLOGIA SAMARITANO LTDA
27	17/04/2020	Hidroxicloroquina e Lopinavir/ Ritonavir para melhorar a saúde das pessoas com COVID-19	Pontifícia Universidade Católica de Minas Gerais- PUCMG

Apêndice 2: Ensaios clínicos sobre COVID-19 aprovados pela Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (CONEp) e informados em 22/04/2020.

Nº	DATA	TÍTULO	INSTITUIÇÃO
28	18/04/2020	Estudo de fase IIb para avaliar eficácia e segurança de succinato sódico de metilprednisolona injetável no tratamento de pacientes com sinais de síndrome respiratória aguda grave, no âmbito do novo coronavírus (SARS-CoV2): um ensaio clínico, duplo-cego, randomizado, controlado com placebo	Diretoria de Ensino e Pesquisa- DENPE
29	18/04/2020	Estudo clínico de eficácia e segurança da inibição farmacológica de bradicinina para o tratamento de COVID-19	Faculdade de Ciências Medicas- UNICAMP
30	21/04/20	Avaliação do uso terapêutico da hidroxicloroquina em pacientes acometidos pela forma leve da COVID-19: ensaio clínico randomizado	Fundação de Saúde Comunitária de Sinop

Atualizações constantes sobre os ensaios clínicos aprovados pela CONEp podem ser encontradas no endereço acessado pelo código ao lado.

MINISTÉRIO DA SAÚDE - SECRETARIA DE CIÊNCIA, TECNOLOGIA, INOVAÇÃO E INSUMOS ESTRATÉGICOS EM SAÚDE
DEPARTAMENTO DE CIÊNCIA E TECNOLOGIA - COORDENAÇÃO DE EVIDÊNCIAS E INFORMAÇÕES ESTRATÉGICAS PARA GESTÃO EM SAÚDE
Esplanada dos Ministérios. Bloco G. Ed. Sede, Sobreloja | CEP: 70.058-900 - Brasília – DF | (61) 3315-8972